

136

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international**



**(43) Date de la publication internationale
30 novembre 2000 (30.11.2000)**

PCT

**(10) Numéro de publication internationale
WO 00/71159 A1**

**(51) Classification internationale des brevets⁷:
A61K 39/395, A61P 31/18**

**(74) Mandataire: TONNELIER, Jean-Claude; Nony & As-
sociés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).**

**(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01399**

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 22 mai 2000 (22.05.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(30) Données relatives à la priorité:
99/06528 21 mai 1999 (21.05.1999) FR**

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): HIP-
POCAMPE [FR/FR]; 50/52, avenue du Chanoine Cartel-
lier, F-69230 Saint Genis Laval (FR).**

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

(72) Inventeur; et

**(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement): SERRES,
Pierre-François [FR/FR]; 4, rue du Dr. Reur, F-69350
Saint Genis Laval (FR).**

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

WO 00/71159 A1

**(54) Title: USE OF ANTIBODIES IDENTIFYING THE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR FOR PREVENTING AND/OR TREAT-
ING HIV INFECTIONS**

**(54) Titre: UTILISATION D'ANTICORPS RECONNAISSANT LE RECEPTEUR DE L'INTERLEUKINE-2 DANS LA PRE-
VENTION ET/OU LE TRAITEMENT DES INFECTIONS PAR LES VIRUS DU SIDA.**

**(57) Abstract: The invention concerns the use of antibodies, or analogues blocking the interleukin-2 receptor which prevents the
AIDS virus from fixing itself on its target cells and/or from penetrating into said cells. The invention is useful for treating HIV
infections.**

**(57) Abrégé: L'utilisation d'anticorps, ou analogues bloquant le récepteur de l'interleukine-2 empêche la fixation du virus du SIDA
sur ses cellules-cibles et/ou sa pénétration dans lesdites cellules. Application dans le traitement des infections par un virus du SIDA.**

Utilisation d'anticorps reconnaissant le récepteur de l'interleukine-2
dans la prévention et/ou le traitement des infections par les virus du SIDA.

L'invention concerne l'utilisation d'anticorps reconnaissant le récepteur de l'interleukine-2 dans la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement des infections par un virus du SIDA, chez un mammifère.

Les virus du SIDA incluent les virus de l'immunodéficience humaine (HIV), les virus de l'immunodéficience simienne (SIV) et les virus de l'immunodéficience féline (FIV).

L'invention tire son origine de la découverte d'une analogie de structure tridimensionnelle entre des zones de l'interleukine-2 (IL-2) participant à la fixation de l'IL-2 sur les sous-unités α , β , et γ du récepteur de l'IL-2, et des protéines d'enveloppe des virus du SIDA, notamment protéine gp41 pour HIV et SIV, gp36 pour FIV, lorsque ces protéines sont sous la forme de trimères. Ces trimères ont déjà été décrits dans la littérature.

Ces analogies de structure sont décrites plus particulièrement dans la demande de brevet FR-97 14387, déposée le 17 novembre 1997 par la demanderesse et dans la demande PCT/FR-9802447, déposée le 17 novembre 1998, qui lui correspond. Le contenu de ces demandes de brevet est incorporé par référence à la description de la présente demande. Dans les demandes de brevet qui viennent d'être mentionnées, on propose notamment de préparer un agent vaccinal contre le SIDA, à base d'un polypeptide comprenant un fragment d'une zone immunodominante IL2-like d'une protéine d'enveloppe du virus, ce polypeptide étant modifié de façon à induire une réponse immunitaire dirigée contre la protéine d'enveloppe mais non contre l'IL-2. Une autre approche de la vaccination contre les infections dues aux virus du SIDA, est un agent vaccinal à base d'un polypeptide de la protéine d'enveloppe (ou d'un peptide analogue mimant ledit polypeptide) immunogène et non IL2-like. C'est le cas notamment du polypeptide 650-690, notamment 660-680 (en particulier 667-672) de la protéine gp41 de HIV1. La numérotation utilisée ici est celle de la banque SWISSPROT (version 34), et on fait référence notamment à la séquence ayant pour code ENV_HV1BR. Bien entendu, on peut également utiliser tout peptide homologue de la protéine d'enveloppe de FIV ou SIV dans le cas d'un vaccin contre ces virus. La

formulation des compositions vaccinales, et leur mode d'administration sont connus en soi et ne seront pas décrits davantage ici.

L'analogie de structure mentionnée ci-dessus a conduit les auteurs de la présente invention à penser que le récepteur de l'interleukine-2 (RIL-2) joue un rôle
5 dans la fixation du virus sur ses cellules cibles et/ou sa pénétration dans lesdites cellules cibles.

Il existe plusieurs types de cellules, lymphocytes et autres, qui expriment à leur surface une ou plusieurs sous-unités du récepteur de l'IL-2.

Il est donc possible d'utiliser des anticorps ou des fractions d'anticorps,
10 contenant des paratopes dirigés contre le récepteur de l'IL-2, pour bloquer, sur les récepteurs des cellules cibles du virus, les sites d'interaction avec l'IL-2 et/ou leur voisinage, et empêcher ainsi la fixation des particules virales sur ces cellules et/ou la pénétration desdites particules virales dans lesdites cellules, afin de prévenir ou de limiter l'infection de sujets ayant été exposés, ou redoutant d'avoir été exposés, au virus.

15 Le terme "infection" désigne ici la pénétration du virus dans les cellules cibles.

Les anticorps ou fraction d'anticorps utilisés sont ceux qui reconnaissent l'une au moins des sous-unités α , β et γ du récepteur de l'IL-2, y compris les anticorps qui reconnaissent plus précisément le site de fixation de l'IL-2 sur son récepteur. Dans les deux cas, ces anticorps peuvent empêcher la fixation du virus sur les cellules cibles, ne
20 serait-ce que par empêchement stérique.

L'invention s'étend à l'utilisation d'analogues des anticorps qui viennent d'être mentionnés. On entend ici par "analogue" tout peptide mimant les paratopes de ces anticorps, ou encore tout peptide capable de se fixer sur l'une au moins des sous-unités α , β et γ du récepteur de l'IL-2. De tels peptides incluent des fragments de l'IL-2
25 contenant son site de fixation sur le récepteur RIL-2, ainsi que tout peptide capable de mimer le site de fixation de l'IL-2 sur son récepteur. Cette définition des analogues exclut toutefois l'IL-2 elle-même, compte tenu des risques connus liés aux effets secondaires indésirables de l'IL-2, notamment à doses importantes.

Les anticorps dirigés contre le récepteur de l'IL-2 du sujet à protéger (IL-2
30 humaine ou IL-2 animale selon les cas) peuvent être obtenus selon les méthodes usuelles. Certains ont déjà été décrits. Il peut s'agir notamment d'anticorps polyclonaux purifiés par chromatographie d'affinité, d'anticorps monoclonaux, d'anticorps chimères

tels que décrits dans le brevet FR-2 641 468, ou d'anticorps bispécifiques reconnaissant deux des sous-unités du récepteur de l'IL-2.

Bien entendu, l'invention s'étend à l'utilisation de tout fragment d'anticorps contenant un paratope dirigé contre le récepteur de l'IL-2, par exemple des fragments
5 Fab, Fab' et F(ab')₂.

Le traitement avec des anticorps anti-RIL-2 n'affaiblit pas les défenses immunitaires, car il a été observé, lors des études ayant conduit à l'invention, que de tels anticorps n'ont généralement pas d'effet immunosuppresseur marqué.

Il ne peut pas être exclu cependant que certains anticorps anti-RIL-2 puissent
10 avoir un effet immunosuppresseur. Un tel effet serait évidemment indésirable, et il est évident que seuls des anticorps n'ayant pas d'effet immunosuppresseur marqué peuvent être utilisés conformément à la présente invention.

Dans la présente demande, on considère qu'un anticorps n'a pas d'effet immunosuppresseur marqué lorsque, dans des tests classiques de lymphoprolifération *in*
15 *vitro* (induite par exemple par le mitogène du pokeweed, la concanavaline A, ou l'IL-2), l'inhibition, provoqué par l'anticorps, de la prolifération, n'excède pas 25 %, et en particulier n'excède pas 20 %. De tels anticorps non immunosuppresseurs peuvent donc être sélectionnés par de simples expériences de routine.

Les quantités d'anticorps ou de fractions d'anticorps nécessaires pour bloquer
20 les sites RIL-2 peuvent être déterminées, pour chaque espèce et pour chaque anticorps, par de simples expériences de routine *in vitro*. Il en va de même pour les analogues peptidiques de ces anticorps.

Le médicament obtenu selon l'invention, peut se présenter sous la forme de solutions injectables ou sous la forme de préparations lyophilisées permettant de
25 reconstituer une solution injectable au moment de l'emploi. Un tel médicament peut être administré *in vivo* par voie intraveineuse, ou *ex vivo* par addition à des échantillons de sang destinés à être réinjectés. Dans le cas d'anticorps, on administre par exemple entre 1 et 100 mg de principe actif par kg de poids corporel et par jour. Pour des fragments d'anticorps ou d'autres analogues peptidiques, on utilise des doses molaires équivalentes
30 à celles qui viennent d'être indiquées. Le traitement est poursuivi tant que la charge virale de l'individu traité est détectable.

Pour montrer que le blocage des sites RIL-2 par des anticorps est susceptible

d'empêcher la pénétration du virus dans ses cellules cibles, on peut utiliser par exemple le modèle expérimental suivant :

Cellules infectables exprimant les sous-unités α , β , et γ de l'IL-2 : MT4 ou HUT 102.

- 5 Anticorps anti-RIL2 : 33B31 encore appelé ARIL-2 (anti- α RIL2) ; clone A41 (anti- β RIL2) ; MAB284 commercialisé par R&D SYSTEM (anti- γ RIL2).

Les cellules sont préincubées avec l'un au moins des anticorps anti-RIL2 à la température de 4°C, une heure avant la mise en contact avec le virus. On révèle la pénétration intracellulaire éventuelle du virus avec un anticorps fluorescent (clone

- 10 KC57 FITC) dirigé contre le core du virus.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'anticorps, ou de fragments ou d'analogues desdits anticorps, reconnaissant l'une au moins des sous-unités α , β et γ du récepteur de l'interleukine-2, dans la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement des
5 infections par les virus de l'immunodéficience, chez un mammifère.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle ledit médicament est destiné à prévenir et/ou traiter des infections par un virus choisi parmi HIV, SIV et FIV.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K39/395 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 449 769 A (SANDOZ LTD. ET AL.) 2 October 1991 (1991-10-02) page 8, line 39 - line 41 claims 13,14 ---	1,2
X	EP 0 340 604 A (CENTRE REGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE) 8 November 1989 (1989-11-08) page 3, line 1 - line 8 ---	1,2
X	WO 93 11238 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LTD. ET AL.) 10 June 1993 (1993-06-10) page 4, line 15 -page 5, line 6 page 20, line 1 - line 11 --- -/-	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 2000

Date of mailing of the international search report

04/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nooij, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01399

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K. BELL ET AL.: "Combined use of an immunotoxin and cyclosporine to prevent both activated and quiescent peripheral blood T cells from producing type 1 human immunodeficiency virus." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE U.S.A., vol. 90, no. 4, 15 February 1993 (1993-02-15), pages 1411-1415, XP002134282 Washington, DC, États-Unis the whole document ---	1,2
X	K. BELL ET AL.: "An immunotoxin directed against CD25 selectively kills HIV-infected PBMs in vitro." 8th Int. Conf. AIDS, Amsterdam, The Netherlands, 19-24 July 1992. Poster abstracts vol. 2, page B160. XP002134285 abrégé PoB 3438 ---	1,2
X	M. KOTANI ET AL.: "Generation of monoclonal antibodies to the rabbit interleukin-2 receptor alpha chain (CD25) and its distribution in HTLV-1-transformed rabbit T cells." JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH, vol. 84, no. 7, July 1993 (1993-07), pages 770-775, XP000891641 Japon abstract discussion ---	1,2
X	J. BORVAK ET AL.: "Expression of CD25 defines peripheral blood mononuclear cells with productive versus latent HIV infection." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 155, no. 6, 15 September 1995 (1995-09-15), pages 3196-3204, XP002134283 Baltimore, MD, USA the whole document ---	1,2
X	O. RAMILO ET AL.: "Role of CD25+ and CD25- T cells in acute HIV infection in vitro." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 11, no. 1, 1 June 1993 (1993-06-01), pages 5202-5208, XP002134284 Baltimore, MD, USA abstract --- -/--	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/FR 00/01399

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 9008 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1990-053531 XP002134286 & JP 02 004800 A (UBE INDUSTRIES LTD.), 9 January 1990 (1990-01-09) abstract</p> <p>-----</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

Inter. nal Application No

PCT/FR 00/01399

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 449769 A	02-10-1991	AT 98655 T	15-01-1994
		AU 635401 B	18-03-1993
		AU 7290991 A	19-09-1991
		CA 2038279 A,C	17-09-1991
		CY 1977 A	05-09-1997
		DE 69100768 D	27-01-1994
		DE 69100768 T	11-05-1994
		DK 449769 T	21-02-1994
		ES 2061216 T	01-12-1994
		FI 911275 A	17-09-1991
		FI 981799 A	21-08-1998
		FI 991788 A	23-08-1999
		HK 53797 A	02-05-1997
		HU 60768 A	28-10-1992
		HU 9500213 A	28-12-1995
		IE 65062 B	04-10-1995
		JP 2585475 B	26-02-1997
		JP 4316600 A	06-11-1992
		LU 90383 A	07-06-1999
		NZ 237434 A	26-08-1992
		PL 170321 B	29-11-1996
		PT 97034 A,B	31-10-1991
		ZA 9101947 A	25-11-1992
EP 340604 A	08-11-1989	DE 3815472 A	16-11-1989
		AT 102253 T	15-03-1994
		CA 1340350 A	26-01-1999
		DE 58907058 D	07-04-1994
		ES 2061769 T	16-12-1994
		JP 2013371 A	17-01-1990
		US 5084391 A	28-01-1992
WO 9311238 A	10-06-1993	JP 5244982 A	24-09-1993
		AT 180511 T	15-06-1999
		DE 69229278 D	01-07-1999
		DE 69229278 T	05-01-2000
		EP 0616641 A	28-09-1994
		US 5886152 A	23-03-1999
JP 2004800 A	09-01-1990	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/01399

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K39/395 A61P31/18

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 449 769 A (SANDOZ LTD. ET AL.) 2 octobre 1991 (1991-10-02) page 8, ligne 39 - ligne 41 revendications 13,14 ---	1,2
X	EP 0 340 604 A (CENTRE REGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE) 8 novembre 1989 (1989-11-08) page 3, ligne 1 - ligne 8 ---	1,2
X	WO 93 11238 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LTD. ET AL.) 10 juin 1993 (1993-06-10) page 4, ligne 15 -page 5, ligne 6 page 20, ligne 1 - ligne 11 --- -/--	1,2



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 juillet 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/08/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Nooij, F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/01399

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>K. BELL ET AL.: "Combined use of an immunotoxin and cyclosporine to prevent both activated and quiescent peripheral blood T cells from producing type 1 human immunodeficiency virus." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE U.S.A., vol. 90, no. 4, 15 février 1993 (1993-02-15), pages 1411-1415, XP002134282 Washington, DC, États-Unis le document en entier</p>	1,2
X	<p>K. BELL ET AL.: "An immunotoxin directed against CD25 selectively kills HIV-infected PBMs in vitro." 8th Int. Conf. AIDS, Amsterdam, The Netherlands, 19-24 July 1992. Poster abstracts vol. 2, page B160. XP002134285 abrégé PoB 3438</p>	1,2
X	<p>M. KOTANI ET AL.: "Generation of monoclonal antibodies to the rabbit interleukin-2 receptor alpha chain (CD25) and its distribution in HTLV-1-transformed rabbit T cells." JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH, vol. 84, no. 7, juillet 1993 (1993-07), pages 770-775, XP000891641 Japon abrégé discussion</p>	1,2
X	<p>J. BORVAK ET AL.: "Expression of CD25 defines peripheral blood mononuclear cells with productive versus latent HIV infection." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 155, no. 6, 15 septembre 1995 (1995-09-15), pages 3196-3204, XP002134283 Baltimore, MD, USA le document en entier</p>	1,2
X	<p>O. RAMILO ET AL.: "Role of CD25+ and CD25- T cells in acute HIV infection in vitro." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 11, no. 1, 1 juin 1993 (1993-06-01), pages 5202-5208, XP002134284 Baltimore, MD, USA abrégé</p>	1,2

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 00/01399

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Week 9008 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1990-053531 XP002134286 & JP 02 004800 A (UBE INDUSTRIES LTD.), 9 janvier 1990 (1990-01-09) abrégé</p> <p>-----</p>	1,2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/01399

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 449769	A	02-10-1991	AT 98655 T	15-01-1994
			AU 635401 B	18-03-1993
			AU 7290991 A	19-09-1991
			CA 2038279 A,C	17-09-1991
			CY 1977 A	05-09-1997
			DE 69100768 D	27-01-1994
			DE 69100768 T	11-05-1994
			DK 449769 T	21-02-1994
			ES 2061216 T	01-12-1994
			FI 911275 A	17-09-1991
			FI 981799 A	21-08-1998
			FI 991788 A	23-08-1999
			HK 53797 A	02-05-1997
			HU 60768 A	28-10-1992
			HU 9500213 A	28-12-1995
			IE 65062 B	04-10-1995
			JP 2585475 B	26-02-1997
			JP 4316600 A	06-11-1992
			LU 90383 A	07-06-1999
			NZ 237434 A	26-08-1992
			PL 170321 B	29-11-1996
			PT 97034 A,B	31-10-1991
			ZA 9101947 A	25-11-1992
EP 340604	A	08-11-1989	DE 3815472 A	16-11-1989
			AT 102253 T	15-03-1994
			CA 1340350 A	26-01-1999
			DE 58907058 D	07-04-1994
			ES 2061769 T	16-12-1994
			JP 2013371 A	17-01-1990
			US 5084391 A	28-01-1992
WO 9311238	A	10-06-1993	JP 5244982 A	24-09-1993
			AT 180511 T	15-06-1999
			DE 69229278 D	01-07-1999
			DE 69229278 T	05-01-2000
			EP 0616641 A	28-09-1994
			US 5886152 A	23-03-1999
JP 2004800	A	09-01-1990	AUCUN	